

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

547

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Suzanne DUNAND-HENRY

Née le 9 Novembre 1911, à ALGER (Algérie)

Contribution à l'étude du traitement
des vulvo-vaginites blennorragiques
infantiles
par le sulfamide et la sulfone

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Suzanne DUNAND-HENRY

Née le 9 Novembre 1911, à ALGER (Algérie)

Contribution à l'étude du traitement
des vulvo-vaginites blennorragiques
infantiles
par le sulfamide et la sulfone

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL.
		LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		Marcel LABBE
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GREGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
Clinique d'accouchements		LEVY-SOLAL.
		COUVELAIRE.
Clinique gynécologique		JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale		OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique		RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEMAITRE.
Clinique propédeutique		Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose		VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		BEZANÇON.
Clinique cardiologie		MATHIEU.
Assistance médico-sociale		LAUBRY.
		CROUZON.
		HOVELACQUE
		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.
Professeurs sans chaire		

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	DE GENNES
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	JOANNON
DOGNON	Physique.	LACOMME
FUNCK-		LANTUEJOL
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.
FEY	Urologie.	LAVIER
GAILLARD	Parasitologie.	LELONG
GASTINEL	Bactériologie.	
		Pathologie chirurgicale
		Physiologie.
		Pathologie médicale
		Histologie.
		Pathologie médicale
		Oto-rhino-laryngologie
		Pharmacologie.
		Anatomie pathologique
		Hygiène.
		Obstétrique.
		Obstétrique.
		Pathologie médicale.
		Parasitologie.
		Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophtalmologie.
RICIET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
ERULE	
CHABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE GENERAL DUNAND-HENRY

Intendant Militaire des Troupes Coloniales

Docteur en Droit

Croix de Guerre

Officier de la Légion d'Honneur

A MES FRERES

A MA TANTE ET MON ONCLE

A MADAME ET MONSIEUR AMOUDRUZ

A MONSIEUR BIGUET, MON TUTEUR

A MADEMOISELLE VOISARD

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

*Professeur de Clinique médicale infantile
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur*

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en gage de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

*Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller technique sanitaire au Ministère de la Santé publique
Officier de la Légion d'Honneur*

En témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY.

MONSIEUR LE DOCTEUR KUSS.

MONSIEUR LE DOCTEUR HALLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER.

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMGARTNER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALERY-RADOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELAND.

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT.

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MEE.

Que j'unis dans un même sentiment
de gratitude et d'admiration.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

CATHALA, Professeur agrégé, Médecin de
l'Hôpital Trousseau.

DARRE, Médecin de l'Hôpital des Enfants-
Malades.

A. HUREZ, chef de clinique.

L. LEGER, interne médaille d'or.

NITTI.

PALAZZOLI.

Contribution à l'étude du traitement des vulvo-vaginites blennorragiques infantiles par le sulfamide et la sulfone

INTRODUCTION

Parmi les problèmes thérapeutiques que posent les affections chroniques de l'enfance, celui des vulvo-vaginites gonococciques est, à juste titre, l'un des plus redoutés.

Le soulever, c'est faire se profiler :

La durée d'un traitement anti-infectieux local souvent impuissant et décevant ;

La ténacité paradoxale d'une infection en général peu grave, mais assombrie tant par ses complications que par l'importance sociale qu'elle peut acquérir ultérieurement ;

L'absence de tests de guérison et, à plus ou moins longue échéance, le risque d'une récurrence inexplicable.

C'est en somme évoquer le cortège désespérant d'une affection rebelle, redoutée du point de vue médical puisque le résultat de son seul intérêt pratique — sa guérison — est fréquemment alourdi par un échec.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de rechercher en quelle mesure une chimiothérapie nouvelle mais rapidement portée à l'honneur, pouvait nous aider à vaincre le gonocoque, fragile seulement, en dehors de l'organisme humain.

Nous tenons à adresser nos remerciements à M. le Docteur MARCEL, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

M. le Docteur HUREZ nous a encouragé à entreprendre ce sujet ; sa bienveillance et ses conseils éclairés ont toujours été pour nous un soutien efficace ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Complaisamment M. le Docteur NITTI nous a fourni tous les renseignements qui nous étaient utiles au point de vue chimique et expérimental. Nous le remercions, ainsi que M. le Docteur PALAZZOLI, dont l'accueil si obligeant et les conseils ont été pour nous d'un précieux secours.

M. le Docteur DARRE nous a réservé dans son service un accueil favorable ; nous tenons tout spécialement à le remercier ainsi que M. le Docteur ARMAND-DELILLE des observations qu'ils nous ont procurées.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LES VULVO-VAGINITES

Aucune place nette dans la nosologie ne fut pendant longtemps réservée aux vulvo-vaginites gonococciques, et leur étude en fut considérablement retardée.

« Il semble, écrit Alexis KAHN, que cette question de la vulvo-vaginite infantile n'occupe pas une place bien déterminée dans la littérature médicale et qu'elle reste au croisement qui sépare les domaines de la gynécologie, de la vénéorologie et de la pédiatrie. »

Leur histoire d'ailleurs est de date récente, car longtemps elles passèrent inaperçues. Ce n'est qu'au XVIII^e siècle que quelques auteurs signalent l'existence de « flueurs blanches » chez les enfants, phénomène qu'ils considèrent comme « une curiosité comparable à la menstruation précoce ». En 1785 RAMEL, sans envisager la pathologie du cas qu'il rapporte et sans faire aucun rapprochement, présente une observation de « flueurs blanches héréditaires » chez une mère et ses deux fillettes.

Cinq ans après la découverte du gonocoque, quelques auteurs démontrent sa présence dans le pus des vulvo-vaginites des petites filles. Mais ce n'est qu'en 1884 que la spécificité du gonocoque est définitivement acceptée après l'expérience de DE AMICIS qui, ayant isolé un diplocoque d'une vulvo-vaginite de l'enfant, l'inocule à l'urèthre d'un homme sain et provoque de ce fait une blennorragie typique.

De 1888 à 1890, HÉRAUD, KÖPLICK et d'autres auteurs mettent en évidence la participation constante de la muqueuse vaginale au processus inflammatoire, faisant admettre définitivement le terme de vulvo-vaginite jusque-là contesté. Avant d'exposer l'évolution clinique de l'affection, faisons un bref rappel histologique de la muqueuse vaginale et des transformations physiologiques qu'elle subit au moment de la puberté.

Embryologiquement, le conduit vaginal se divise en deux portions : une portion basse, d'origine ectodermique, « tapissée par un épithélium tégumentaire sans aucune particularité structurale ou évolutive » (PALLOT) ; une portion haute, de beaucoup la plus importante, d'origine mésodermique ; elle comprend la portion inférieure des deux canaux de MÜLLER fusionnés. Comme l'utérus et les trompes avec lesquels elle forme une unité embryologique, elle dérive du coelome. Avant la puberté : la muqueuse vaginale est faite d'un épithélium pavimenteux stratifié bas constitué par deux zones cellulaires : l'une profonde ; zone germinative formée d'une assise de petites cellules à protoplasma réduit ; l'autre superficielle, fonctionnelle, formée de grandes cellules muqueuses. Zones germinative et fonctionnelle sont inactives jusqu'à la période pubertaire. Après la puberté : il existe alors de 3 à 4 zones cellulaires distinctes :

- une zone basale, germinative, en multiplication active ;
- une zone fonctionnelle à grandes cellules muqueuses de revêtement ;
- une zone intermédiaire complexe, formée de cellules malpigiennes se kératinisant progressivement pour différencier sous la couche muqueuse une véritable couche cornée protectrice.

« Le rythme vaginal consiste immédiatement, avant l'époque génitale, en une brusque exagération de l'activité reproductrice de l'épithélium et aussitôt après l'époque génitale en une desquamation subite de tout ou partie de ses assises pavimenteuses, desquamation suivie ou non de la dégénérescence muqueuse d'un grand nombre de ses assises

malpighiennes. » Rappelons qu'au moment de la pré-menstrue, période de prolifération maxima, la muqueuse double ou triple son épaisseur, et que la fin de cette phase est marquée par une brusque et abondante invasion leucocytaire de toutes les couches cellulaires.

Au cycle ovarien et à l'hormone folliculaire (COURIER) ont été rattachées les perpétuelles modifications de la muqueuse dans l'uniformité de ce rythme constant. Soulignons enfin qu'aux modifications histologiques s'ajoutent des modifications chimiques : surcharge des cellules muqueuses en glycogène susceptible d'être transformé en acide lactique, abaissant le pH de 7,4 chez l'enfant à 4,6 environ. Cette transformation, en grande partie réalisée par le bacille de DÖDERLEIN, constitue une véritable auto-défense de la muqueuse contre la flore microbienne envahissante.

L'ETIOLOGIE des vulvo-vaginites gonococciques relève de processus multiples. Rarement il s'agit d'une *contamination sexuelle*. Et dans ce cas, comme le fait remarquer THOINOT, « elles se rencontrent plus fréquemment dans les attentats à la pudeur que dans le viol qui vise en général des fillettes plus âgées ». Beaucoup plus fréquemment il s'agit d'une contagion indirecte :

Contagion familiale : A la naissance ; elle serait pour certains, fréquente. Plus souvent elle se fait par les linges, les objets de toilette souillés de pus blennorragique. (Cette contamination, d'après ENGERING, serait à craindre tant que le pus reste humide).

Contagion scolaire : Par les sièges de cabinets, le bain pris en commun. « Le gonocoque peut vivre plusieurs heures dans l'eau à 20°.

Contagion hospitalière : Par les canules et les thermomètres, actuellement exceptionnelle. Ces contagions scolaires et hospitalières, dans certains cas massives, ont pu réaliser de véritables épidémies de vulvo-vaginites gonococciques.

MANIFESTATIONS CLINIQUES. — Il n'existe pas à proprement parler de formes cliniques de la maladie, mais des stades évolutifs à caractères différents. Le début est fréquemment marqué par une période d'infection aiguë généralisée à tout le tractus génital inférieur avec : altération de l'état général, élévation thermique. Localement existe une rougeur douloureuse de la région vulvaire et de la portion adjacente des cuisses avec exulcérations superficielles multiples. Les mictions sont douloureuses, leur nombre augmenté, qu'il y ait ou non urétrite associée. L'examen du canal vaginal est d'autant plus difficile qu'il est très douloureux; d'après KAUSSMANN « on observe dans les cas aigus un col rouge, tuméfié et saignant facilement. Son orifice est creusé en forme de fente. Il laisse échapper une sécrétion mucopurulente, mais cependant jamais franchement purulente ». Pour JANET, « c'est à l'infection $\pm$ profonde du canal cervical de l'utérus qu'est due la persistance de la maladie ». Après 1 à 2 semaines environ l'affection prend un caractère subaigu. Les signes généraux s'amendent, la température revient à la normale, les douleurs tendent à disparaître, l'irritation de la muqueuse vulvaire persiste cependant, entretenue par un écoulement épais, plus ou moins abondant et coloré, tachant le linge. Mais cette période est elle-même fugace et après quelques semaines l'affection passe à la chronicité. La sécrétion se fait plus visqueuse, l'érythème diminue, il n'y a que peu ou pas de douleurs. Cependant il importe de savoir que capricieusement ces symptômes s'exagèrent ou au contraire diminuent jusqu'à simuler une guérison spontanée. Dans les cas où l'affection est traitée précocement, le passage à la chronicité peut se voir et n'est pas en rapport avec l'insuffisance des soins locaux. Qui n'a le souvenir de ces fillettes hospitalisées depuis des mois, et restées porteuses de gonocoques malgré une thérapeutique locale bien conduite. Peut-être pour ces cas faut-il faire intervenir une localisation particulière à l'urèthre et aux glandes de Skène, complication réelle de la maladie. A la longue cependant l'affection subit un « véritable vieillissement » auquel corres-

pond une amélioration clinique. Classiquement d'ailleurs ces vulvo-vaginites à gonocoques guérissent à la puberté. J. GATÉ et P.-J. MICHEL ont critiqué cette opinion classique ; certains de leurs « cas chroniques concernant des fillettes chez lesquelles le gonocoque a subsisté au delà de l'installation des fonctions menstruelles », et en individualisant une forme latente de la maladie avec disparition absolue des signes cliniques, ont posé le problème de l'avenir des vulvo-vaginites infantiles. « Il n'est pas interdit de supposer que des foyers latents de gonococcie génitale peuvent subsister durant de nombreuses années et que certaines fillettes conservent peut-être jusqu'à l'âge adulte ces germes virulents ».

Ce problème, GOUGEROT le résume en ces termes : « Le vrai danger des vulvites et vulvo-vaginites infantiles c'est la persistance du gonocoque d'une vulvo-vaginite chronique latente ou même sans inflammation visible de la vulve et du vagin, les microbes vivant en saprophytes sur la muqueuse et les glandes. En effet ce gonocoque « latent » est dangereux à deux points de vue principaux : 1° pour l'enfant elle-même ; 2° pour le mariage, la jeune fille vierge mais gonococcique contaminant son mari ». En fait cette contamination maritale se voit exceptionnellement. Pour l'enfant elle-même la persistance du gonocoque n'est pas sans danger. Et c'est intentionnellement que nous venons de parler de l'évolution capricieuse de la maladie et des poussées qui, survenant sans raison apparente, greffent sur le fond chronique de l'affection des épisodes à caractère subaigu.

C'est particulièrement au cours de ces poussées que nous verrons la maladie se compliquer ; qu'il s'agisse de complications de voisinage : blennorragie ano-rectale, urétrite et skénite, cervicite, salpingo-ovarite et même péritonite ; de complications à distance : ophtalmie gonococcique, rhumatisme blennorragique beaucoup plus rarement, ou même de complications générales : septicémie à localisations secondaires variables, au niveau de l'endocardie, des méninges, faisant d'une affection si désespérément chronique qu'on n'en vient plus à ne lui opposer que l'inertie de la fatigue, une ma-

ladié grave, rarement mortelle il est vrai, mais risquant de troubler le développement harmonieux de l'enfant.

Les lésions anatomiques rencontrées au cours des vulvo-vaginites sont restées, devant les difficultés qu'entraînent une biopsie de cette région, longtemps peu connues. Certains auteurs italiens cependant : TOMMASI, BARBIERI, SCOMAZZONI, employant un vaginoscope spécial, ont pu déterminer, avec l'aspect et la nature des lésions, leurs particularités évolutives. A la période aiguë existe une rougeur diffuse avec tuméfaction et exulcérations de la muqueuse. A la période sub-aiguë apparaissent des érosions superficielles dont chacune évolue pour son propre compte, remplacée par d'autres semblables. A la longue enfin, il se fait un épaissement de la muqueuse d'autant plus important et persistant que l'affection aura duré plus longtemps. Microscopiquement l'on retrouve les caractères de l'inflammation banale avec hypertrophie de la couche épithéliale qui a tendance à desquamer, avec dilatation et encombrement leucocytaire des capillaires sous-muqueux.

Telle est l'histoire classique d'une vulvo-vaginite blennorragique ; elle semble n'être pas tout à fait écrite. Car à la phrase quasi prophétique de PASTEUR : « Le microbe est une graine qui peut tomber sur des terrains de fertilité différente », nous pouvons ajouter : La graine nous est connue, le terrain de l'est pas.

Pour affirmer la nature gonococcique de nos observations de vulvo-vaginite, nous avons toujours exigé les quatre caractères indispensables et nécessaires à la détermination bactériologique du gonocoque :

- 1° Morphologie stable ;
- 2° Négativité du Gram ;
- 3° Présence de gonocoques dans les leucocytes ;
- 4° Présence de gonocoques *seuls* dans un même leucocyte.

A l'exclusion de celles moins typiques où, pour affirmer la nature de l'affection, il nous aurait fallu recourir à une identification dont les deux seuls moyens, la culture et l'action sur les sucres, restent d'une difficulté technique très grande.

LES THERAPEUTIQUES

Avant d'exposer le principe, le but, les résultats du traitement chimiothérapique nouveau, sujet de notre thèse, il nous a semblé intéressant de donner un court aperçu des traitements jusqu'alors employés. Longtemps la thérapeutique fut dominée par l'espoir de réaliser au niveau de la cavité vaginale, une antiseptie suffisante pour la débarrasser des germes qui l'encombraient. Cet unique et simple principe, né des glorieux balbutiements de l'ère pastorienne, resta longtemps incontesté. La méthode qui en résulta forme encore la base classique de laquelle on est heureux de pouvoir s'évader, mais vers laquelle on revient avec un sentiment de tranquille assurance, lorsqu'un échec a tempéré l'ardeur combative qui accompagne tout nouveau venu dans l'arsenal thérapeutique. Elle consiste, selon le siège d'inflammation vulvaire, en injections quotidiennes ou pluriquotidiennes de liquides fortement antiseptiques, tels que : la solution de permanganate de potasse à 1 ou 2 gr. 0/00 ; la solution d'oxycyanure à 1 0/00 ; la solution de protargol à 1 % ; la solution d'argyrol de 5 à 20 %, associées ou non suivant le cas au traitement des complications locales : injections uréthrales par solutions antiseptiques diluées ou balayage antiseptique mécanique au moyen d'injections intravésicales spontanément évacuées par miction. Mais de sérieux inconvénients retardent ou empêchent le succès final. Car si l'on commence à traiter de la sorte une vulvo-vaginite, on s'astreint pratiquement à traiter pendant plusieurs mois avec constance, minutie et attention, avec contrôles bactériologiques fréquents, une affection dont le succès ne peut être affirmé qu'après une contre-épreuve souvent accablante pour la statistique et décourageante pour

le médecin : la *réactivation du microbe*. Malgré une technique irréprochable, on n'obtient pas toujours le succès légitimement attendu. « C'est dans la régularité du traitement plus que dans sa technique que réside toute la difficulté » (GATÉ et MICHEL). Et en dépit du soin et de la délicatesse la plus grande, on risque d'attirer l'attention des fillettes sur leurs organes génitaux et l'on est susceptible d'éveiller une curiosité sexuelle d'autant plus fâcheuse qu'elle reste plus difficilement répressible. Ces raisons expliquent pourquoi ce traitement est souvent difficilement accepté des familles. Il fut malgré tout si longtemps la seule thérapeutique que l'on est un peu étonné de voir comme l'intérêt brusquement rejaillit lorsque l'on transforme le principe même de la méthode en adoptant vaccino et sérothérapie. Tout paraissait devoir être changé, mais rapidement la multiplicité des modes de préparation et des formes de vaccins vint prouver leur inefficacité singulière.

Presque simultanément apparurent les vaccins : monomicrobiens préparés avec une seule race de microbes ; polyvalents préparés avec des souches microbiennes de provenance diverse ; polymicrobiens où sont associées plusieurs races de microbes ; auto-vaccins préparés à partir du gonocoque prélevé sur le malade. Leur mode de préparation fut multiplié et aux vaccins de l'Institut Pasteur, tués par la chaleur à 56° et dilués dans du sérum physiologique, on opposa les vaccins de DEMONCHY préparés de la même manière mais dilués dans du sérum additionné de sulfate de magnésie à 10 0/00, les vaccins tués par les U.-V., le formol ; certains atténués par la méthode de BESREDKA. Le nombre de microbes contenus dans le centimètre cube de vaccin varia aussi de un à plusieurs milliards. Bref tout fut essayé pour obtenir une préparation dont le succès fut aussi rapide que constant. Certes si chacune rapporta à qui l'employa de bons résultats, leur efficacité fut bientôt contestée. Des 80 à 85 % des succès primitivement annoncés, les statistiques tombèrent bien vite, et le succès qui n'est souvent, hélas ! que fonction de l'espoir, ne leur fut plus que petitement dosé.

Puis expérimentateurs et chimistes enrichirent la thérapeutique d'une série de corps appartenant aux colorants, qui, administrés à doses strictement limitées, permettaient de sidérer les microorganismes sans intoxiquer leur porteur. Les plus employés furent les sels d'acridine en injections intraveineuses quotidiennes d'une solution à 1 ou 2 %, solutions rendues plus efficaces, semble-t-il, par adjonction d'un mordant tel que l'alun de potasse. Le mercurochrome qui malgré sa forte teneur en mercure est très bien supporté. Il est administré en injections intraveineuses de la solution à 1 ou 2 %. Par ce traitement, JAUSION, DIOT, VAUCEL, en 1936, obtiennent 70 % de guérisons en un temps variant de quelques jours à un mois environ. A la longue, il en fut de cette thérapeutique comme des autres : à son succès suivit un oubli relatif.

Peu de temps après, la pyréthothérapie générale ou locale, méthode nouvelle de destruction du gonocoque, actuellement encore en honneur, nous vint d'Amérique.

CARPENTIER et BOAK écrivent que l'on peut tuer les gonocoques en un temps défini et que cette durée est caractéristique d'une souche. WARREN considère qu'il est possible de guérir les malades, en leur faisant subir un traitement de 10 % inférieur au temps nécessaire pour tuer *in vitro* le microbe, et considère cette variation comme une réaction de défense spontanée de l'organisme. Il en conclut à une réglementation pratique de la durée de la fièvre thérapeutique. Il ne semble pas que cette méthode ait été employée dans les vulvo-vaginites de la petite fille.

Enfin, dernière venue, la folliculinothérapie s'est appuyée sur des bases physiologiques. Son principe est « de modifier au moyen d'injections de folliculine, la muqueuse vulvo-vaginale, pour lui permettre d'acquérir à la fois des caractères histologiques nouveaux susceptibles de la rendre impropre au développement du gonocoque ». On réalise en fait une brusque maturité de la muqueuse, une transformation rapide et importante du pH vaginal qui semble être le principal facteur de la guérison. Les doses employées sont d'en-

viron 150.000 unités internationales pour la durée du traitement. Un recul suffisant n'a pas encore permis de répondre aux critiques angoissantes faites contre une thérapeutique active mais aveugle, puisque les interrelations glandulaires nous sont encore très mal connues. Certes il peut n'être pas sans danger de modifier, par un apport important, les réactions d'une glande, normalement sans doute réduites au minimum, sur celles qui semblent travailler activement. Pour résumer cette question : Les troubles que l'on observe et qui le plus souvent disparaissent, sont-ils susceptibles de retentir à une époque plus ou moins éloignée sur le développement et les réactions ultérieures en général ? Il est impossible d'y répondre.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTIBACTERIENNE

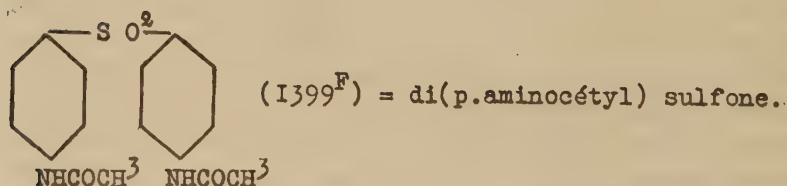
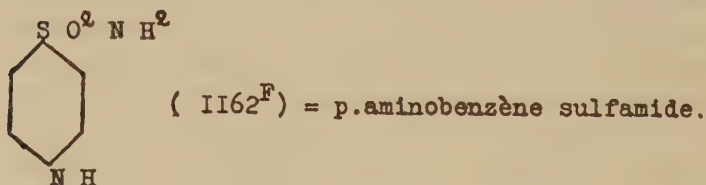
La chimiothérapie antibactérienne spécifique est de date récente. D'abord circonscrite à la lutte contre les protozoaires, elle devint brusquement à la suite des travaux des chimistes allemands qui, plus de vingt ans, s'acharnèrent à découvrir dans les colorants azoïques des propriétés destructrices des agents infectieux, une thérapeutique antibactérienne. La première découverte importante par ses résultats pratiques ne date que de 1932. MIETCH et KLARER, en créant à cette époque un chlorhydrate de 4-sulfonamide, 2-4 diamino-azobenzol (prontosil ou rubiazol), arrivèrent à protéger expérimentalement, au moyen de ce produit, des souris infectées par des doses de streptocoques hémolytiques rapidement mortelles pour les témoins. En 1935, DOMAGK, reprenant ces expériences, vérifie en outre que plus le traitement des streptococcies est précoce, plus est rapide la disparition de l'infection. La même année, Mme et J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, par leurs recherches systématiques sur les composés azoïques, de formule voisine du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, constatèrent que l'activité de ces produits ne dérivait pas de leur fonction azoïque à laquelle est liée la propriété colorante, mais de la présence d'un noyau incolore : le para-amino-phényl-sulfamide. Ils montrèrent qu'au point de vue chimique, il n'existe pas de rapport entre la structure moléculaire et l'action thérapeutique, que tous les corps donnant par coupure le para-amino-phényl-sulfamide

sont actifs, tandis qu'au contraire les modifications de l'amine dans le noyau benzénique aboutissent pour la plupart à des sulfamides d'action moindre ou nulle. *In vitro* il suffit de scinder artificiellement le produit inactif, pour libérer sa molécule sulfamidée et le transformer en produit actif.

LONG et BLISS réalisèrent cette libération en dissociant certains composés azoïques avec du chlorhydrate de cystéine.

Ces premiers travaux entrepris uniquement contre le streptocoque s'étendirent rapidement, et l'action bactéricide générale du corps fut reconnue. Cependant vis-à-vis du gonocoque l'expérimentation fut retardée par la difficulté de reproduire au laboratoire une infection gonococcique virulente, possédant une évolution suffisamment constante pour que l'on puisse tabler sur les résultats obtenus. Arguant des rapports étroits existant entre méningocoque et gonocoque, on expérimenta sur l'homme, et les premiers résultats furent de clinique humaine. Actuellement l'infection massive de la souris est réalisée et d'actives recherches se poursuivent dans les laboratoires de chimie thérapeutique de M. FOURNEAU à l'Institut Pasteur.

Nous avons utilisé au cours de nos essais du p-aminobenzène sulfamide et de la di (p-aminoacétyl) sulfone. Ces deux corps répondent aux formules suivantes :



Appartenant à deux séries cliniques différentes, ces deux corps possèdent, du point de vue expérimental, un pouvoir protecteur très marqué vis-à-vis des infections streptococciques provoquées, de la souris et du lapin. Le sulfamide se caractérise surtout par polyvalence d'action dans de très nombreuses infections (streptocoque, gonocoque, méningocoque, pneumocoque, etc.). La sulfone semble par contre plus spécifique et agit surtout dans les streptococcies et les pneumococcies expérimentales. Chez l'homme elle a surtout été étudiée pour son action antigonococcique.

CHAPITRE III

GENERALITES ET EXPLICATIONS SUR LE MODE DES TRAITEMENTS EMPLOYES

Pour traiter nos cas de vulvo-vaginites blennorragiques, nous avons suivi les indications de MM. les Docteurs MARCEL et PALAZZOLI. L'un avait une indiscutable expérience dans le traitement chimiothérapique des vulvo-vaginites infantiles ; le second avait acquis une sûre habitude dans le maniement de cette thérapeutique nouvelle en l'appliquant aux nombreux malades de sa consultation à l'hôpital Broca. A nos premières fillettes nous avons donné du sulfamide seul sans traitement local associé ; encore insuffisamment documenté sur la question, nous leur avons fait ingérer des doses massives de médicament. Elles ont heureusement été très bien supportées. Puis nous avons diminué de presque moitié la quantité de produit primitivement donné dans le but louable d'obtenir un maximum de rendement avec une thérapeutique à minima, d'observation et de conduite pratiquement plus faciles. Car chacun n'a pas, comme nous l'avons eue, la possibilité de suivre quotidiennement ses malades. Donc de 20 gr. (dose totale étendue sur 18 jours) nous sommes rapidement descendu à 10 gr. (dose totale de 10 jours). Plus tard, écoutant les conseils de M. PALAZZOLI, qui avait remarqué qu'une dose faible était en général insuffisante pour obtenir le succès, qu'il valait mieux cependant s'y cantonner pour éviter les accidents, nous avons pratiqué un traitement mixte en associant au traitement *per os* une thérapeutique de désinfection locale. Mais quelle que soit la dose employée, le prin-

cipe directeur du traitement est resté le même. Attaque forte, traitement prolongé.

L'élimination de ces corps se fait de la manière suivante : 80 % environ du produit est rejeté par la voie urinaire. le reste est éliminé par les glandes salivaires et sudorales, etc. Il s'en perd une petite quantité par les fèces. Le sulfamide est éliminé dans sa presque totalité pendant les 24 heures qui suivent l'ingestion. Cette élimination est à son maximum vers la douzième heure, puis décroît brusquement et se ralentit jusqu'à la vingt-quatrième heure. Elle se fait sous la forme conjuguée d'amines complexes. Il n'y a pas accumulation de produit dans l'organisme. La sulfone est, à l'inverse, d'élimination beaucoup plus lente, 3 à 4 jours, avec maximum entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure. A l'action continue de la sulfone s'oppose l'action brutale mais brève du sulfamide. (C'est pour essayer de prolonger et d'égaliser cette action que l'on recommande la prise du médicament en petites doses espacées dans le courant de la journée).

En résumé l'application du traitement doit satisfaire aux conditions suivantes, qui s'opposent en se limitant : *Donner une dose suffisante pour qu'elle soit antibactérienne. Donner une dose cependant limitée par la toxicité possible du produit.* Enfin en règle générale nous avons, au cours du traitement : 1° imposé ou recommandé le repos complet au lit au moins pendant les premiers jours ; 2° fait mettre nos enfants à un régime hypotoxique lacto-végétarien de préférence. Grâce à une surveillance constante, nous avons pu arrêter immédiatement le traitement, lorsque de petits accidents se produisaient, ce qui les a toujours immédiatement jugulés. Il semble cependant que nous soyons en droit d'affirmer que l'absence d'accidents vrais est due tant au repos physique et physiologique le plus grand qu'à ce fait que l'enfant est en réalité un champ d'expérimentation neuf, dont les organes sont aptes à supporter une quantité d'un produit, même toxique, incomparablement plus importante qu'un organisme adulte, et peuvent s'en débarrasser beaucoup plus vite. Ceci n'implique évidemment pas que nous ayons le droit de ris-

quer par une action efficace mais trop brutale un vieillissement organique prématuré, en accablant l'enfant de produits dont, à vrai dire, nous ne connaissons pas l'action tissulaire intime. A ces réflexions répondait à merveille une thérapeutique mixte, puisqu'elle joignait au minimum de danger un effet maximum, et permettait une surveillance moins étroite et d'autant plus pratique.

OBSERVATIONS

OBS. I (PERSONNELLE). — B... Liliane, 4 ans 1/2, 16 kgs 200.

Est hospitalisée le 26 janvier 1938 dans le service de notre maître, M. le Professeur NOBÉCOURT pour des pertes purulentes verdâtres très abondantes datant de 3 semaines environ. Chez elle, cette fillette partageait le lit de sa sœur (Obs. II). La contamination ne peut être retrouvée. La mère présente depuis 2 ans une salpingite dont la nature gonococcique n'a pu être mise en évidence. L'état général de l'enfant est excellent malgré une température à 38° et l'abondance des pertes qui provoquent une forte irritation vulvaire. Ces pertes contiennent de très nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Du 26 au 29 janvier, on institue une thérapeutique uniquement locale (qui sera continuée jusqu'au 6 février) par : 2 injections quotidiennes d'une solution de permanganate de K. Après 3 jours de ce traitement on n'observe *aucun changement* dans l'abondance ni l'aspect des pertes. Le 29 janvier on décide d'essayer un traitement *per os* par le sulfamide, et l'on donne quotidiennement : du 29 janvier au 4 février inclus, 1 gr. 75 ; du 5 au 9 février, 1 gr. ; du 10 au 16 février, 0 gr. 50. Au total l'enfant reçoit 20 gr. 75. *Dès le deuxième jour les pertes diminuent très nettement pour devenir pratiquement inapparentes le troisième jour.* Simultanément l'inflammation vulvaire a disparu. Le 1^{er} février, il n'y a plus de gonocoques dans les sécrétions vaginales. Le pH est à 7. Il ne sera pas modifié. La gono-réaction est +. Les 5, 9, 11, 13, 19 février, on ne trouve pas de gonocoques. La température qui est restée aux environs de 38° pendant les cinq premiers jour du traitement *per os*, revient ensuite à la normale. *Aucun incident ne se produit.* Les 2 et 4 février, 2 cas de rou-

geole apparaissent dans la salle. Le 13, Liliane redevient fébrile. Le 18, une éruption franche apparaît. Le signe de Köplick est encore net, il y a enchifrènement oculo-naso-pharyngé. Bref, *il s'agit bien d'une rougeole et non d'une éruption morbilliforme apparue à la fin d'un traitement sulfamidé prolongé.* L'enfant est envoyée à Claude-Bernard où nous allons la voir le 2 mars. La vulve est rouge, les pertes ont reparu et contiennent de nombreux gonocoques. Le 15 mars, un nouveau prélèvement confirme cette récurrence. (L'enfant n'était pas rentrée dans sa famille quand nous avons fait les constatations bactériologiques signant la rechute, il ne peut s'agir de nouvelle contamination). Le 26 mars, nous faisons hospitaliser à nouveau l'enfant pour lui administrer, sur les conseils de M. le Docteur PALAZZOLI, un traitement sulfoné mixte. Nous donnons *per os* : le 28 mars, 2 gr. de sulfone ; le 29, 1 gr. ; le 30, 1 gr. ; le 31, 0 gr. 50. Localement on fait des injections biquotidiennes de permanganate de K ; la nuit on enduit la région vulvaire de pommade au collargol. Ce traitement local, commencé le 26 mars, est continué une semaine après la terminaison du traitement *per os*. Le 28, premier jour du traitement, apparaît une cyanose des lèvres, des pommettes, des ongles, qui diminue les jours suivants et disparaît quand cesse le traitement. Le 29, les pertes moins abondantes ne contiennent pas de gonocoques. Même résultat le 30 mars et le 1^{er} avril. L'enfant est rendue à sa famille. Elle ne nous est ramenée que le 20 avril. Bien que ses pertes soient peu abondantes, elles contiennent à nouveau de nombreux gonos intra et extracellulaires.

Examens pratiqués en cours de traitement :

Numérations globulaires : Le 5 février : hémogl. à 75 %. Gl. rouges : 3.900.000. Gl. bl. : 12.400. Formule blanche (poly. neutro. : 59 ; poly. éosino. : 11 ; grands monos : 3 ; moyens monos : 22 ; lymphos : 3 ; monocytes : 2) %.

Le 17 février : Hémogl. à 70 %. Gl. rouges : 3.520.000 ; Gl. blancs : 10.800. Formule blanche (P. N. : 60 ; P. E. : 7 ; P. B. : 1 ; G. M. : 5 ; M. M. : 23 ; L. : 2 ; M. : 2) %. Le 14 février l'urée sanguine est de 0,25 0/00. L'examen du culot de centrifugation urinaire ne montre : ni leucocytes, ni cylindres, ni germes. La culture est négative.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite subaiguë, très rapidement modifiée dans ses aspects cliniques et bactériologiques par un premier traitement au sulfamide. Modification peu durable puisque, moins

de 15 jours après un traitement prolongé, une récurrence évidente se produit. Un nouveau traitement par la sulfone, après nous avoir donné les mêmes espoirs, aboutit lui aussi à une nouvelle récurrence. Rougeole 2 jours après la fin du traitement. Echec.

OBS. II (PERSONNELLE). — B... Paulette, 3 ans. Poids : 14 kgs 600.

Est hospitalisée dans le service de M. le Docteur ARMAND-DE-LILLE le 26 janvier 1938 pour des pertes purulentes jaunes verdâtres, abondantes, fétides, datant de trois semaines. Il y a quatre jours, elle a fait une hématurie terminale, depuis les mictions sont douloureuses. La température est normale. L'état général excellent. La vulve très irritée présente même de petites exulcérations au niveau des grandes lèvres. Du 28 janvier au 8 février on institue un traitement local par des injections au permanganate qui n'apporte aucune amélioration dans l'abondance des pertes. La propreté, les soins locaux constants font beaucoup diminuer l'inflammation vulvaire. L'hématurie ne s'est pas reproduite. Les douleurs à la miction ont disparu.

Par sondage vésical pratiqué le 2 février on retire une urine limpide ne contenant ni hématies, ni germes, ni cylindres, mais quelques leucocytes ; ni sucre, ni albumine. Encouragé par les résultats aussi rapidement obtenus chez la sœur aînée (Obs. I), nous instituons un traitement par le sulfamide ; nous faisons interrompre les injections.

L'enfant reçoit : le 9 février, 1 gr. ; du 10 au 15 inclus, 1 gr. 50 ; du 16 au 22, 1 gr. ; du 23 au 25, 0 gr. 50. Au total : 17 gr. 50. Dès le 11 février les pertes sont moins abondantes, le 13 elles ont disparu. Le 11 février, un prélèvement vaginal montre la présence de quelques diplocoques Gram-, à contours flous, extracellulaires. Le pH vaginal est à 7,4. La gono-réaction ++. Le 12 février on retrouve quelques gonocoques et quelques diplocoques de taille réduite mais hypercolorés. Les 16, 19, 22 février, pas de gonocoques. L'enfant est rendue à sa famille. Nous la revoyons les 15 et 25 mars, le 20 avril. Les sécrétions vaginales sont exemptes de gonocoques, même après réactivation par la bière. Une gono-réaction pratiquée le 25 mars aurait été négative.

Une numération globulaire pratiquée au cours du traitement a donné les résultats suivants : Hgb à 70 %, Gl. R. : 3.790.000 ; Gl. Bl. : 11.300. Formule blanche (P. N. : 53 ; P. E. : 5 ; M. M. : 24 ; L. : 18) %.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite subaiguë rapidement influencée et guérie par un traitement sulfamidé. La guérison a été suivie 2 mois. Succès.

OBS. III (PERSONNELLE). — G... Mireille, 9 ans. Poids : 23 kgs 200.

Est hospitalisée le 10 février 1938 dans le service de notre Maître, M. le Professeur NOBÉCOURT, pour ictère. A 7 ans 1/2, a fait un séjour dans une colonie de vacances de l'île de Ré. Elle en est revenue fatiguée, amaigrie, présentant des pertes purulentes verdâtres gonococciques, traitées pendant quatre mois environ par des injections au permanganate de K. Après ce laps de temps, deux prélèvements ayant été négatifs on cesse le traitement. Mais l'enfant reste fatiguée et par intermittence, mais fréquemment, a des pertes jaunâtres. L'évolution de l'ictère est du type catarrhal bénin. L'urée du sang est de 0,25 0/00 le 10 février, de 0,23 0/00 le 14.

Le 15 février les selles redeviennent normales ; les urines contiennent encore pigments et sels, mais la crise urinaire s'ébauche. Le 21 février : l'examen des urines prélevées par sondage ne montre ni leucocytes, ni hématies, ni cylindres, aucun germe, mais quelques globules de graisse. Culture négative. Le 22 février : l'urée du sang est à 0,25 0/00. L'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine est de 60 % pendant les 70 premières minutes.

Le 11 février, un prélèvement vulvo-vaginal avait montré la présence de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Mais il nous a semblé prudent d'attendre la guérison clinique et humorale de l'ictère pour entreprendre le 23 février le traitement sulfamidé (1). Mireille reçoit les 23 et 24 : 0 gr. 50; les 25 et 26 : 1 gr. ; du 27 au 3 mars : 1 gr. 50; les 4 et 5 mars : 1 gr. ; le 6 mars : 0 gr. 50. Au total : 13 gr. Aucun incident n'est à signaler mais l'enfant se sent extrêmement fatiguée. Les pertes ne disparaissent pas et sauf dans le prélèvement vulvo-vaginal du 25 février, ceux pratiqués le 28 février, les 3, 8, 15, 29 mars montrent des gonocoques. Aucun traitement local n'a été institué.

Au cours du traitement, divers examens ont été pratiqués :

Numérations globulaires, le 21 février. Hgb. à 75 % ; Gl. R. :

(1) Ce traitement a été mal institué et mal conduit. Nous reconnaissons qu'il puisse être la cause de l'échec enregistré. Cette obs. n'entre pas en ligne de compte dans nos conclusions.

4.360.000 ; Gl. Bl. : 11.600. Formule Blanche (P. N. : 65 ; G. M. : 5 ; M. M. : 24 ; L. : 4 ; M. : 2) %. Le 1^{er} mars : Hgb. à 75 % ; Gl. R. : 4.660.000 ; Gl. Bl. : 6.000. Formule Bl. (P. N. : 53 ; P. E. : 1 ; G. M. : 5 ; M. M. : 25 ; L. : 12 ; M. : 4) %.

Dosages de l'urée sanguine : le 3 mars, 0, 30 0/00 ; le 18 mars, 0,25 0/00.

Examen du culot de centrifugation urinaire du 8 mars : ni leucocytes, ni hématies, ni cylindres, ni germes.

Dans le courant du mois de mars, moins de trois semaines après la fin du traitement, l'enfant fait un phlegmon de la main gauche, pour avoir essayé d'ouvrir, en la mordillant, une ampoule de sa paume.

OBS. IV (PERSONNELLE). — T... Claudine, 4 ans 1/2.

Nous est adressée par la Consultation de Médecine de l'Hôpital des Enfants-Malades, le 1^{er} mars. L'enfant vit depuis 3 mois avec sa grand'mère, qui a toujours remarqué des pertes purulentes verdâtres, fétides, d'abondance variable mais constantes. Elles contiennent de très nombreux gonocoques. Il est absolument impossible d'avoir aucun renseignement sur l'état antérieur de l'enfant et sur le mode de contamination. Depuis qu'elle est à la campagne bien soignée, bien nourrie (trop peut-être, car elle absorbe quotidiennement viande, œufs, laitages), Claudine a pris un aspect florissant. Nous instituons un traitement *per os* par le sulfamide. Quotidiennement l'enfant reçoit : du 2 mars au 5 mars inclus : 1 gr. 50 ; du 6 au 8 mars : 1 gr. ; du 9 au 11 : 0 gr. 50. Le vendredi 11 mars, nous sommes obligé d'interrompre le traitement (presque achevé il est vrai) devant l'apparition d'une cyanose extrême avec bouffissure et éruption morbilliforme au niveau du visage : ces symptômes disparaissent très rapidement par l'arrêt du traitement et la mise au régime lacto-végétarien. Dès le début du traitement la leucorrhée diminue puis disparaît. Les 4 et 8 mars, on ne trouve pas de gonocoques dans les sécrétions vaginales. Vers le 15 mars, la grand'mère remarque quelques taches jaunâtres sur le linge de l'enfant. Le 16 mars, nous trouvons de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Le 25 mars, les pertes sont à nouveau importantes et nous décidons un nouveau traitement mixte par la sulfone.

Localement, on pratique des injections biquotidiennes de permanganate de K. à 0,25 0/00 ; des tamponnements nocturnes au collargol. *Per os*, l'enfant aurait dû absorber 2 gr. de sulfone dans le courant de la journée du 27 mars, mais en ayant ingéré 1 gr. environ, elle présente brusquement une cyanose impression-

nante. Prévenue par un premier traitement, la grand'mère interrompt spontanément le traitement *per os*. Le 31 mars, on ne trouve que quelques diplocoques extra-cellulaires dans les sécrétions vaginales, mais le 25 avril, de très nombreux gonocoques.

Examens pratiqués au cours du traitement. — Numérations globulaires. Le 1^{er} mars : Hgb à 80 % ; Gl. R. : 5.260.000 ; Gl. B. : 6.720. Formule Blanche (P. N. : 49 ; G. M. : 7 ; M. M. : 30 ; L. : 2 ; M. : 2) %. Le 7 mars : Hgb à 85 % ; Gl. R. : 5.500.000 ; Gl. B. : 6.240. Formule Blanche P. N. : 57 ; P. E. : 3 ; G. M. : 3 ; M. M. : 15 ; L. : 19 ; M. : 3) %. Un examen du culot de centrifugation urinaire ne montre aucun élément anormal. Les dosages de l'urée sanguine sont : le 4 mars, 0,40 % (sans valeur) ; le 16 mars, 0, 20 0/00.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite chronique, avec pertes abondantes, rapidement influencée par le traitement. Amélioration de courte durée. Une cyanose extrême empêche tout nouvel essai thérapeutique sur la fillette qui semble s'être sensibilisée au médicament. Echec.



OBS. V (PERSONNELLE). — R... Lucette, 7 ans :

Est hospitalisée le 26 février 1938 dans le service de notre Maître, M. le Professeur NOBÉCOURT, pour une otite double. Elle présente des pertes jaunâtres de moyenne abondance, de nature gonococcique. La contamination est impossible à retrouver. La mère s'était aperçue de ces pertes, mais n'y attachait aucune importance. Le 4 mars, on commence un traitement *per os* par le sulfamide sans soins particuliers locaux associés. L'enfant reçoit : les 4 et 5 mars : 2 gr. ; du 6 au 8 mars : 1 gr. 50 ; les 9 et 10 mars : 1 gr. ; les 11 et 12 mars : 0 gr. 50 ; les 13 et 14 mars : 0,25. Au total : 12 gr. La disparition des pertes est très rapide. Le 10 mars, gono-réaction ++. Le 12, l'enfant est rendue à sa famille. Les 6, 8, 11, 17 mars, on ne retrouve pas de gonocoques dans les sécrétions vaginales. Le 21, les pertes jaunâtres, peu abondantes, reparaissent, on y trouve quelques gonocoques. Le 25, les pertes persistent. On ne trouve pas de gonocoque sur la lame faite ce jour, mais de très abondants leucocytes. La gono-réaction serait —. On fait boire de la bière à l'enfant. Dès le 28 les pertes se sont accusées, on y trouve de nombreux gonocoques. Nous décidons alors de faire un traitement mixte, *local* : par des injections quotidiennes au permanganate de K. ; des pansements vulvaires noc-

turnes au collargol. *Per os* : administration de sulfoné, le 29 : 2 gr.; le 30 : 1 gr.; le 31 : 1 gr.; le 1^{er} avril : 0 gr. 50. Le 1^{er} avril, les pertes ont disparu; à l'examen des sécrétions vaginales on ne trouve pas de gonocoques. Le 8 avril, on trouve, sur la lame, quelques diplocoques Gram — très suspects dans les cellules vaginales. Dès le deuxième jour du traitement, l'enfant a présenté une perlèche étendue qui a disparu plusieurs jours après la fin du traitement.

Examens humoraux pratiqués. — Le 3 mars, examen cyto-bactériologique du culot de centrifugation urinaire. Présence de quelques leucocytes. Rares colibacilles à la culture et à l'examen direct; urée sanguine : 0,20 0/00. Recherche de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine : 65 %. Numération globulaire, le 6 mars : Hgb : 85 %; G. R.: 4.720.000; G. B.: 8.400. Formule blanche (P. N.: 60; P. E.: 5; G. M.: 5; M. M.: 25; L.: 4; M.: 1) %. Le 10 mars : Hgb : 80 %; G. R.: 4.240.000; G. B.: 7.250. Le 17 mars, examen cyto-bactériologique du culot de centrifugation urinaire: ne montre aucun élément anormal. Dosage de l'urée sanguine : 0,18 0/00. Elimination de la phénol-sulfone-phtaléine : 55 %.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite chronique immédiatement mais passagèrement influencée par le traitement. Echec.

OBS. VI (PERSONNELLE). — R., Gisèle, 4 ans.

Nous est amenée par sa mère impressionnée par l'importance que nous attachons aux pertes de sa sœur (Obs. V). Comme pour sa sœur la mère les « croyait normales ». L'enfant, chez elle, partage le lit de sa sœur. A l'examen, la région vulvaire est irritée — pas de douleur à la miction. Après un prélèvement vulvo-vaginal montrant des gonocoques, nous instituons un traitement par le sulfamide seul. L'enfant reçoit du 9 au 11 mars : 1 gr. 50; les 12 et 13 : 1 gr.; les 14 et 15 : 0 gr. 50; les 16 et 17 : 0 gr. 25. Au total : 8 gr. Aucun incident à signaler. Dès les premiers jours les pertes disparaissent. Le pH vaginal est et reste à 7,4. Les 11, 16, 25 : pas de gonocoques dans les sécrétions. Le 11 et le 25 : gono-réaction. Le 28 apparaissent avec de nombreux polynucléaires des diplocoques Gram extra-cellulaires, suspects. On fait boire de la bière. Même aspect suspect. Le 8 : gonocoques typiques. Depuis le 8 avril, Gisèle et sa sœur ne nous ont pas été ramenées.

Examens humoraux, le 5 mars : numération globulaire : Hgb : 75 % ; G. R. : 3.840.000 ; G. B. : 11.120. Le 8 mars : dosage de l'urée sanguine : 0,31 0/00. Examen du culot de centrifugation urinaire : normal.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite chronique ayant immédiatement bien réagi au traitement, mais dont les résultats restent douteux.

OBS. VII (PERSONNELLE). — B... Ernestine, 5 ans, 20 kgs 500.

Nous est adressée par M. le Docteur HUREZ, elle présente depuis un mois environ, des pertes purulentes verdâtres abondantes, accompagnées de manifestations de cystite. Un prélèvement pratiqué le 1^{er} mars au Dispensaire de la Croix-Saint-Simon en a montré la nature gonococcique, et un traitement par le sulfamide a été ordonné, associé à un traitement local par des injections au permanganate de K. L'enfant reçoit du 4 au 11 mars : 1 gr. ; les 12 et 13 mars : 0 gr. 50. Au total : 9 gr. de sulfamide. Quand nous voyons la fillette le 9 mars, les pertes ont disparu ainsi que les phénomènes de cystite. La vulve est propre, mais sur lame on trouve quelques diplocoques Gram —, suspects. On essaie un ensemencement sur gélose au sang. Il pousse en abondance colibacilles et staphylocoques, mais pas de gonocoques. Les 14, 24, 31 mars et le 7 avril, après une réactivation par la bière, on ne trouve pas de gonocoques dans les sécrétions vaginales. Par prudence, nous revoyons l'enfant le 23 avril et nous retrouvons avec de nombreux polynucléaires, quelques rares gonocoques. Faisons remarquer : que la mère présente des pertes de nature non gonococcique ; que l'enfant a ses objets de toilette personnels ; qu'elle n'a pas quitté la maison depuis le début de ce traitement. *Il s'agit donc d'une récurrence tardive.*

Examens pratiqués. — Numérations globulaires. Le 9 mars : Hgb : 80 % ; Gl. R. : 4.720.000 ; Gl. B. : 6.400. Formule Blanche (P. N. : 37 ; P. E. : 4 ; G. M. : 7 ; M. M. : 40 ; L. : 11 ; M. : 1) %. Le 14 mars : Hgb : 75 % ; Gl. R. : 4.560.000 ; Gl. Bl. : 7.920. Formule Blanche (P. N. : 40 ; P. E. : 4 ; P. B. : 1 ; G. M. : 1 ; M. M. : 44 ; L. : 8 ; M. : 2) %. Dosage de l'urée sanguine le 9 mars : 0,25 0/00.

Pendant les quelques instants que dure la prise de sang, apparaît un magnifique S. du lacet. Cependant, temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Un examen du culot de centrifugation urinaire, pratiqué le 9 mars, ne montre aucun élément anormal,

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite subaiguë très heureusement influencée par le traitement, mais récidive tardive.

OBS. VIII (PERSONNELLE). — G... Renée, 5 ans 1/2.

Nous est adressée par la Consultation de Médecine de l'Hôpital des Enfants-Malades le 21 mars. Elle présente des pertes jaunâtres ou verdâtres, fétides, depuis 7 mois environ, intermittentes mais abondantes, lorsque nous la voyons. L'irritation vulvaire est intense. Il n'y a ni cystite ni rectite associées. Le pH vaginal est de 7,8. Les prélèvements du 21 et du 28 mars nous montrent de très nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Nous instituons un traitement mixte. Localement : injections au permanganate, applications de collargol. *Per os* : sulfone. L'enfant absorbe, le 29 : 2 gr.; le 30 : 1 gr.; le 31 : 1 gr. L'enfant qui est fatiguée depuis le début du traitement présente brusquement, dans le courant de la journée du 31, une poussée thermique à 39°, de l'asthénie, de la céphalée, de l'herpès. Les parents s'abstiennent de donner les 0 gr. 50 de sulfone restant. Son action est cependant évidente et les pertes disparaissent. Sur lame, le 29, on trouve de très nombreux gonocoques; le 30, quelques rares diplocoques Gram —, extra-cellulaires; le 31, quelques gros monocoques, Gram —. Il n'y a plus de polynucléaires.

Examens humoraux. — Dosage de l'urée sanguine : 0,35 0/00. Il nous a été impossible de revoir l'enfant et même d'obtenir des renseignements à son sujet.

OBS. IX (PERSONNELLE). — P... Monique, 9 ans.

Nous est envoyée le 31 mars 1938 par M. le Docteur HUREZ. Elle présente depuis un mois des pertes purulentes jaunâtres, un amaigrissement et une fatigue non expliqués par une atteinte pulmonaire ancienne pour laquelle elle avait été envoyée plusieurs mois en préventorium. Actuellement, on ne trouve aucun signe à la radiographie. Plusieurs examens de crachats, de selles, pratiqués pour rechercher le B. K., se sont montrés négatifs. La fillette est pâle et subfébrile. La vulve est d'aspect normal. Pas de douleur à la miction. Un prélèvement vulvo-vaginal montre d'abondants gonocoques. Nous instituons un traitement mixte par le sulfone : *Per os*, le 2 avril : 2 gr.; le 3 : 1 gr.; le 4 : 1 gr.; le 5 : 0 gr. 50 — localement : injections biquotidiennes de permanganate de K. Applications nocturnes de collargol. Très rapidement

les pertes disparaissent, mais la fatigue et la température persistent. Les 4, 7, 14, 22, 28 avril, le 11 mai, les prélèvements des sécrétions vaginales ne montrent ni gonocoques, ni polynucléaires. L'enfant boit quotidiennement de la bière. Nous avions l'intention de faire une réactivation par le nitrate d'argent, mais la mère avait l'occasion d'envoyer sa fille à la campagne. Nous n'avons pas jugé nécessaire de nous y opposer pour continuer à suivre la fillette plus longtemps. L'absence complète de polynucléaires au niveau des sécrétions vaginales nous semblait en faveur d'une guérison durable. L'état général, d'ailleurs, s'est beaucoup amélioré. La température est normale. Le poids a augmenté. Examen du culot de centrifugation urinaire, fait le 31 mars : quelques très rares leucocytes, quelques cellules épithéliales. Pas de germes visibles. Culture négative.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite subaiguë rapidement jugulée après un traitement mixte local et sulfoné. La guérison semble pouvoir être affirmée. Succès.

OBS. X (PERSONNELLE). — L... Jacqueline, 7 ans 1/2.

Nous est envoyée, le 28 avril, par M. le Docteur HUREZ. Depuis sa naissance elle présenterait des pertes purulentes jaunâtres, intermittentes, mais toujours abondantes au printemps. La mère ne s'en est jamais préoccupé, elle les considérerait comme un phénomène normal. Ce n'est d'ailleurs que pour une conjonctivite purulente, datant de 8 jours environ, que l'enfant est amenée à M. le Docteur HUREZ. Par l'interrogatoire, on précise que les pertes sont abondantes depuis 3 semaines environ. Il n'y a aucun phénomène de cystite ni de rectite surajouté. L'enfant est fatiguée, a perdu son entrain. Sa température n'a pas été prise.

A l'examen, on constate que la région vulvaire est peu irritée. Un prélèvement montre la présence de quelques gonocoques. Au niveau de l'œil existe une abondante sécrétion purulente. Les conjonctives sont rouges, dans la région voisine de l'iris on remarque un léger dépoli de la cornée. Une lame faite avec le pus oculaire montre de très abondants polynucléaires, quelques gonocoques.

Devant ces résultats, nous instituons immédiatement un traitement mixte : *Per os*, l'enfant reçoit, le 29 avril : 2 gr.; le 30 avril et le 1^{er} mai : 1 gr.; du 2 au 4 inclus : 0 gr. 50 de sulfone. Loca-

lement, on pratique des injections biquotidiennes au permanganate de K.; on fait des applications nocturnes de collargol. Au niveau des yeux, lavages triquotidiens au permanganate à 0,25 0/00. Instillations biquotidiennes de 1 goutte de la solution de nitrate d'argent au 1/200°.

Au cours du traitement apparaît une cyanose des lèvres, des ongles, une teinte cyanotique de la peau. La fatigue s'accroît. Le 2 mai, nous sommes heureux de constater une grande amélioration.

Les sécrétions purulentes au niveau de l'œil ont disparu et la vision est redevenue normale bien que les conjonctives et la cornée soient encore un peu rouges.

Sur lame, on ne trouve plus que :

Quelques polynucléaires ;

Quelques germes banaux.

Nous réduisons les soins locaux pour éviter qu'une irritation médicamenteuse succède à l'infection. La leucorrhée a presque complètement disparu.

A l'examen, nous ne trouvons pas de gonocoques mais une importante colonie de gros microcoques Gram —, qui nous semblent suspects et qui nous conduisent à prolonger le traitement *per os* malgré la fatigue de la fillette.

Le 4 mai, on ne retrouve pas de gonocoques dans les sécrétions vaginales.

Le 7 mai, l'enfant est complètement transformée, gaie, active. Les yeux sont normaux. Les pertes ont disparu. Bien que Jacqueline ne se plaigne plus de fatigue, elle garde une légère cyanose des lèvres, des ongles, de la peau. On ne trouve pas de gonocoques par prélèvement vaginal; malgré ce deuxième examen négatif, nous faisons continuer le traitement local pendant une semaine.

Les 14 et 21 mai, pas de gonocoques. On fait boire de la bière à l'enfant.

Le 24 mai, on ne trouve pas non plus de gonocoques.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite chronique, avec complication oculaire, heureusement influencée par le traitement, mais dont la guérison ne peut être affirmée, faute d'un recul suffisant.

OBS. XI (PERSONNELLE). — P... Renée, 7 ans 1/2. Poids: 28 kgs. 500.

Entre dans le service de notre Maître, M. le Professeur NOBÉCOURT, le 20 avril.

Elle présente depuis 6 semaines environ des pertes purulentes très abondantes.

Quelques jours auparavant, le père et la mère auraient fait une blennorragie aiguë. L'enfant a été contaminée par une serviette de toilette.

La nature gonococcique des pertes a immédiatement été reconnue.

Chez elle, l'enfant était soignée par des injections au permanganate de K. et des crayons de vitargyl.

Depuis le début, l'enfant a éprouvé une gêne très grande à la miction. A l'examen, elle est pâle, a les yeux cernés, semble très fatiguée. La température est environ de 38°.

La vulve est fortement irritée, les pertes extrêmement abondantes, jaunes verdâtres, mais non fétides, contenant de très nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires.

Les douleurs à la miction tendent à diminuer.

On commence le traitement local, et à partir du 23 avril, *per os*, l'enfant reçoit, le 23 avril : 2 gr. de sulfone ; le 24 avril : 1 gr.; le 25 avril : 1 gr.; le 26 avril : 0 gr. 50.

Il existe dès le début une cyanose manifeste des lèvres, des ongles, qui s'accompagne, le 25, d'une éruption au niveau des genoux, des mains et des pieds.

Il ne se fait qu'une diminution insensible des pertes, dans lesquelles, les 25 et 27, on retrouve de nombreux gonocoques.

Les soins locaux ne sont pas interrompus. Et le 28, donc après une interruption de 24 heures seulement, nous décidons de reprendre le traitement. L'enfant reçoit, le 28 : 2 gr.; le 29 : 1 gr. de sulfone.

Dans le courant de la journée du 29, l'enfant fait une éruption morbilliforme très étendue au niveau du visage, des mains, des membres inférieurs, sans cyanose importante.

Le traitement *per os* est interrompu. Le 30, on s'aperçoit que les selles de l'enfant sont enrobées de muco-pus. Par prélèvement rectal on trouve, avec de très nombreux polynucléaires, de nombreux gonocoques.

Evolution de l'affection.

— Pertes très abondantes non influencées par le traitement.

— Etat général médiocre : l'enfant est pâle et fatiguée.

— Température en plateau à 38° les premiers jours de l'hospitalisation, tend à redescendre pendant le traitement sulfoné. Cependant, un clocher thermique le 27, dernier jour du traitement, sans raison clinique appréciable.

Le 3 mai, nouveau clocher à 39°.

Le 4, 6 jours après la première élévation de température, apparaît une éruption scarlatiniforme avec exanthème, ne laissant aucun doute sur la nature de l'affection.

L'enfant est transférée dans le service de scarlatine de Bicêtre.

Au cours du traitement, nous avons pratiqué : un examen du culot de centrifugation urinaire. Il ne contenait que de rares leucocytes, aucun germe. Le 24 avril, l'urée du sang est à 0,35 0/00. Numération globulaire : Hgb à 85 % ; Gl. R. : 4.360.000 ; Gl. B. : 10.000. Formule Bl. (P. N. : 63 ; P. E. : 4 ; G. M. : 6 ; M. M. : 19 ; L. : 3 ; M. : 5.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite encore à son stade aigu, avec complication de voisinage (rectite), n'ayant pratiquement pas été influencée par un traitement sulfoné, et au cours duquel sont apparues cyanose et éruption morbilliforme. Six jours après la fin du traitement, la fillette fait une scarlatine. Echec.

OBS. XII (Communiquée par M. le Docteur DARRÉ. *Inédite*).

B., Eliane, âgée de 2 ans et 5 mois, pesant 14 kgs 900, est hospitalisée dans le service de M. le Docteur DARRÉ, le 4 mars 1938, pour une vulvo-vaginite gonococcique.

Les selles et les urines sont normales.

Le mode de contamination n'a pas été retrouvé.

En janvier 1938, l'enfant avait été hospitalisée dans ce même service pour un ictère catarrhal bénin dont l'évolution a été rapide vers la guérison.

Aucun écoulement vulvaire n'avait été remarqué à cette époque.

Du 4 au 17 mars, thérapeutique locale. On n'observe pas de modification dans les pertes.

Les 17-18 mars, l'enfant reçoit 3 comprimés de sulfamide.

Le 19 mars, on trouve encore de nombreux gonocoques par prélèvement vaginal.

Du 20 au 31 mars, l'enfant reçoit 6 comprimés par jour.

Le 1^{er} avril, elle en reçoit 3, puis devant l'absence de réaction au traitement, on le cesse.

Le 2 avril, l'enfant fait un clocher thermique à 39°5.

Les 23 et 31 mars, le 9 avril, on voyait sur les lames de nombreux gonocoques.

RÉSUMÉ :

Vulvo-vaginite gonococcique à la limite entre stades aigu et subaigu non influencée par le traitement. Echec.

OBS. XIII (Obligemment communiquée par M. le Docteur DARRÉ.
Inédite).

M... Alice, 14 mois, poids 6 kgs 900, est passée dans le service de M. le Docteur DARRÉ, le 17 avril, après une intervention bilatérale sur la mastoïde.

La température est normale, malgré son hypotrophie l'état général est assez satisfaisant, l'enfant semble en bonne voie de guérison.

A partir du 27 avril, la température monte progressivement jusqu'à atteindre le soir du 30 avril 39°5.

Il n'existe, pour l'expliquer, qu'une grosse rhino-pharyngite.

Il n'y a aucun signe pulmonaire ; les plaies mastoïdiennes sont en voie de bonne cicatrisation.

Le 3 mai, devant la température qui persiste irrégulière, on commence à donner à l'enfant 2 comprimés de sulfamide.

Ce traitement quotidien sera poursuivi jusqu'au 13 mai.

La courbe de température n'esquisse aucune descente.

Le 12 mai, apparaît brusquement dans la journée un écoulement vulvaire très abondant, verdâtre, dont l'examen bactériologique, pratiqué le lendemain, montre la nature gonococcique.

On arrête le sulfamide. L'enfant en avait reçu 10 gr. quand a débuté la leucorrhée.

En interrogeant la mère, on apprend que jamais l'enfant n'a eu de pertes purulentes.

Dans la salle, aucune fillette n'a d'affection gonococcique. Le mode de contamination reste donc mystérieux.

Obs.	Traitement			Récidive	Complication	Résultat
	Forme chimique	Durée	Dose reçue			
I	Sulfamide	14 j.	20 gr. 75	Avant 14 j.	Néant.	Echec.
	Sulfone + Traitement local	4 j. 15 j.	4 gr. 50	Avant 20 j.	Cyanose.	
II	Sulfamide	17 j.	17 gr. 50	Néant	Néant.	Guérison suivie 2 mois.
IV	Sulfamide	10 j.	10 gr. 50	Au 5 ^e jour	Cyanose intense + érupt. morbillif.	Echec.
	Sulfone + Traitement local	Arrêt après 1 jour.			Cyanose très intense.	
V	Sulfamide	11 j.	12 gr.	Au 7 ^e jour.	Néant	Echec.
	Sulfone + Traitem. local	4 j. 11 j.	4 gr. 50	Au 7 ^e jour.	Cyanose légère.	
VI	Sulfamide	9 j.	8 gr.	Après 1 mois ½	Néant	Echec.
VII	Sulfamide	10 j.	9 gr.	Après 1 mois ½	Néant	Echec
VIII	Sulfone + Traitement local	3 j.	4 gr.	Puis arrêté devant apparition d'une affection aiguë à début brutal : nous n'avons pu obtenir aucun rensei- gnement ultérieur.		
IX	Sulfone + Traitem. mixte	4 j.	4 gr. 50	Néant	Cyanose légère	Guérison suivie 1 mois ½
X	Sulfone + Traitem. mixte	6 j.	5 gr. 50		Cyanose	
XI	Sulfone + Traitem. mixte	8 j.	7 gr. 50	Pas de disparition des gonocoques	Cyanose + Eruption	Echec
XII	Sulfamide	15 j.	40 gr. 50	Pas de disparition des gonocoques	Néant	Echec
II XI	Sulfamide	11 j.	11 gr.	Apparition de go- nocoques au 10 ^e j.		

CHAPITRE IV

DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS

Nous voudrions essayer de dégager de nos observations :

1° L'action locale immédiate du traitement ;

2° Les réactions humorales et viscérales possibles.

Sa tolérance.

3° Et d'une manière plus générale, l'action de ce traitement sur la défense de l'organisme ;

4° Enfin soulever quelques hypothèses sur son action au niveau des éléments nobles glandulaires, ovariens en particulier.

Lorsque nous avons commencé à appliquer le traitement chimiothérapique nouveau, nous n'avions aucune présomption. Nous abordions ce sujet avec un esprit libre, totalement dépourvu de partialité. Nous étions prêt à accepter l'enthousiasme comme la défiance, à nous faire le défenseur de la méthode comme son détracteur.

C'est dire que notre opinion actuelle est basée sur nos observations et qu'elle sera atténuée par le fait même que notre expérience reste jeune, qu'une statistique ne peut être établie sur une dizaine de cas, et que la fameuse « loi des séries » peut jouer avec sa fatalité bonne ou mauvaise.

Le premier fait frappant a été la constatation pratiquement constante d'une réaction locale immédiate. *Une leucorrhée abondante, non influencée par un traitement banal, est pratiquement supprimée en 2 à 3 jours par l'ingestion de quelques comprimés.*

Ce résultat a été pour nous d'autant plus évident que dans

nos observations I et II il s'est produit avec un décalage régulièrement parallèle à celui du traitement sulfamidé. Il semble se manifester par ailleurs de façon plus nette dans les blennorragies subaiguës, phénomène que paraît pouvoir expliquer l'adage classique : il est plus facile de se débarrasser d'un gonocoque vieilli.

Expérimentalement, FINKLESTONE a observé une action bactéricide plus importante sur les cultures qui avaient dépassé « the logarithmic phase of growth » et au contraire une augmentation du pouvoir de pullulation microbienne sur les cultures jeunes.

Comment expliquer cette action locale immédiate ? Emprisons-nous de dire que nous restons dans le domaine de l'imagination et que, sans nul doute, les travaux ultérieurs viendront vérifier, affirmer ou contredire ce qui actuellement n'est qu'hypothèse :

— soit par un accroissement de la défense de l'organisme, le médicament emprunte la voie sanguine et renforcerait l'action leucocytaire au niveau de la muqueuse vaginale. En expérimentant sur le lapin FINKLESTONE a observé une stimulation de la production des polynucléaires par la moelle osseuse.

— soit par une action locale directe sur les microbes du vagin.

— soit enfin par action directement inverse, leucocytes et gonocoques pareillement paralysés, disparaîtraient également vite.

Quelle que soit l'explication adoptée, cette action expliquerait les formes anormales, à la fois de destruction et de résistance, que prendrait le gonocoque dans un milieu qui devient différent.

La durée de cette action est variable : tantôt permanente, correspondant à une guérison véritable, tantôt de durée limitée. Toutefois, en réapparaissant, la leucorrhée est modifiée dans ses caractères. Moins abondante, moins typiquement colorée, elle donne à la maladie sa forme chronique ;

dans les formes déjà chroniques, par contre, elle reprend son aspect ancien.

La lecture des articles publiés sur les phénomènes d'intolérance et les nombreux accidents rencontrés au cours des traitements sulfamidés ⁽¹⁾, nous a incité à faire des examens humoraux systématiques de nos malades. Nous espérons dépister ainsi des troubles non encore cliniquement évidents.

Au niveau du sang

Nous avons recherché, par des numérations globulaires fréquentes, des examens répétés de la formule sanguine, l'action médicamenteuse possible.

Notre attention avait été tout spécialement attirée par les publications américaines d'anémies hémolytiques (HARVEY, JANEWAY) et d'agranulocytoses (JENNINGS, SOUTHWELL, BORST, YOUNG, PLUMER, SCHWAUTZ).

Ces manifestations avaient été consécutives à l'ingestion de doses massives du produit : 60 gr. environ. Il est frappant cependant de constater une association médicamenteuse dans tous les cas d'agranulocytose mortelle. Par contre d'autres sujets ayant absorbé des quantités énormes de produits (94 gr., PURDIE et FRY) s'en sont tirés sans troubles appréciables.

Faisons remarquer que : comparativement au poids et à l'âge, nos fillettes (Obs. I et II) ont reçu des doses de sulfamide au moins aussi importantes que celles qui, chez l'adulte, avaient provoqué des manifestations sanguines et qu'aucune réaction, si légère soit-elle, n'a pu être observée.

Jamais nous n'avons remarqué aucune action sur les hématies tant dans leur nombre que dans leur forme.

Aucune action absolument nette sur les globules blancs, si

(1) La sulfone est d'élaboration plus récente. Le sulfamide seul a permis par tâtonnements de fixer la quantité optima d'une cure médicamenteuse.

ce n'est peut-être une très légère tendance vers la mononucléose avec augmentation des moyens mononucléaires aux dépens des autres.

A cette modification presque insensible nous n'attribuons, en fait, aucune valeur, puisque l'une de nos fillettes (Obs. VII) possédant déjà une formule anormale avec légère majorité de mononucléaires, et cliniquement un signe du lacet très marqué, malgré une urée sanguine, un temps de saignement et de coagulation normaux, n'a présenté aucune exagération de cette formule.

Faut-il ranger dans les manifestations hématologiques les phénomènes de cyanose, compliqués ou non d'éruptions, directement liés à l'ingestion du produit ? La question est à l'heure actuelle non encore résolue. Il semble que cette cyanose ne soit pas en rapport avec la sulfhémoglobine ou la méthémoglobine dosable dans le sang. Elle reste encore assez mystérieuse.

Au cours des traitements que nous avons appliqués, nous l'avons rencontrée avec un gros maximum de fréquence dans la médication sulfonée. Nous ne l'avons vue que dans un cas avec le sulfamide. Elle semble d'ailleurs différer dans les deux cas. Avec le sulfamide elle apparaît assez tardivement et semble correspondre alors à une véritable intolérance. La reprise d'une dose, même faible, de produit la fait réapparaître. Avec la sulfone, au contraire, elle survient pratiquement toujours dès le début. Une première dose de 2 gr. la détermine presque à coup sûr. Par contre elle diminue comme diminue la dose quotidienne, et disparaît dès que finit le traitement. Au cours d'un second traitement, il semble cependant y avoir sensibilisation et exagération de cette manifestation de cyanose. Si elle affecte dans la majorité des cas un caractère bénin, cette cyanose s'accompagne parfois de manifestations cutanées : éruptions morbilliformes et scarlatiniformes du visage, des membres, souvent localisées à leur face d'extension. Elles peuvent même s'accompagner d'un œdème local ; elles réalisent alors un aspect d'autant plus impressionnant qu'il s'installe plus brutalement.

En quelques heures le visage devient violacé, se tuméfie, est le siège d'une éruption maculo-papuleuse tranchant par sa coloration plus ou moins marquée. La cyanose des lèvres, des paupières, des ongles, contribue à parfaire ce tableau d'autant plus impressionnant qu'il s'y ajoute souvent une asthénie, une fatigue, une céphalée assez fortes. Malgré l'allure dramatique qu'elles affectent, ces manifestations sont de courte durée ; l'arrêt du traitement provoque leur régression et leur disparition est complète en deux jours. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, on a, pour expliquer ces phénomènes que l'on croyait de sulfhémoglobinémie, incriminé des réactions d'ordre chimique : ingestion d'œufs, médication sulfatée associée, fermentations intestinales importantes, etc.

C'est pourquoi il vaut mieux, en règle générale, éviter les œufs et les sulfates, mettre le malade à un régime lacto-végétarien, surveiller et au besoin provoquer une évacuation intestinale régulière. Enfin, se rappeler que l'arrêt du traitement est la meilleure médication de ces troubles.

WENDEL conseille l'emploi du bleu de méthylène en injections intraveineuses. Il lui attribue une action catalysante sur le sulfhémoglobinurie.

Action sur le foie

Devant la difficulté éprouvée à répéter de nombreux et multiples examens sur les fillettes, nous nous sommes contenté de faire doser l'urée sanguine avant, pendant et après le traitement. de rechercher les sels et pigments biliaires dans les urines. Jamais nous n'avons remarqué aucune modification humorale ni somatique.

En ce qui concerne l'observation III, nous avons institué le traitement immédiatement après la disparition des sels et pigments biliaires dans l'urine, et nous n'avons eu ni reprise clinique de l'ictère, ni réapparition des signes urinaires.

Remarquons que l'ictère fait partie des accidents parfois

rencontrés chez l'adulte. Est-il dû à l'action nocive du médicament sur un foie fragile, ou à une destruction massive de globules rouges ? La question n'a pas été précisée.

Action sur le rein

Des albuminuries, des cylindruries ont été rapportées. Nous n'en avons jamais remarqué. L'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine faite dans plusieurs cas avant et après le traitement n'a jamais été perturbée.

Troubles nerveux

La céphalée et la fatigue enfin, qui souvent se rencontrent au cours du traitement, ont été attribuées par certains auteurs américains à une intoxication d'ordre nerveux.

BUCY de Chicago fait rentrer dans ce cadre :

- les céphalées ;
- les cyanoses ;
- les troubles intestinaux à type diarrhéique ;
- l'oppression ;
- la névrite optique (une obs.).

Certains ont rapporté des cas d'intolérance grave avec :

- accidents anaphylactoïdes (MONTE-SALVIN) ;
- toxidermies graves (GOODMAN et LÉVY) ;
- photosensibilisation (NEWMANN et SHARBIT).

Tous ces phénomènes semblent être rares et ne pas devoir se produire lorsque le traitement est dirigé et surveillé par le médecin.

Action sur l'ovaire

Récemment enfin de nombreux articles traitant de l'action particulière des corps nouveaux sur la spermatogénèse ont

jeté le trouble dans les esprits. Certes, nous ne sommes pas qualifié pour prendre parti dans cette querelle ; il nous semble cependant que cette opinion ne soit pas fondée.

Parallèlement il eût été intéressant de constater quelle action sulfamide et sulfone pouvaient avoir sur l'ovaire, de faire des recherches expérimentales sur le cobaye ou la lapine jeunes, suivis à l'âge adulte.

Mais ce travail demande une technique, une science que nous sommes loin de posséder, peut-être aussi un temps et des difficultés assez grandes.

L'ovaire de la fillette est-il un organe délicat sensible aux altérations que peuvent produire des corps chimiques actifs ? Ces corps restent-ils au contraire sans action sur lui parce qu'il est encore physiologiquement en dehors des phénomènes biologiques ?

Il serait prématuré, dans l'état actuel de nos connaissances, d'interpréter ce qui n'est qu'hypothèse, à plus forte raison de vouloir en tirer des conclusions. Soulignons cependant les remarques de M. le Docteur PALAPPOLI à ce sujet.

Le traitement sulfamidé ou sulfoné n'apporte aucune modification dans le cycle menstruel. Plusieurs femmes même ont enfanté quelques mois après la cessation de ce traitement.

CHAPITRE V

INTERPRETATION

La comparaison de nos résultats à ceux récemment publiés ne peut nous empêcher de souligner la différence existant entre eux.

En les détaillant, nous voudrions essayer de les expliquer, de tirer des conclusions, et peut-être des indications thérapeutiques.

12 observations où le traitement fut correctement appliqué peuvent être prises en considération. Sur les 12 nous obtenons :

POUR 5 CAS SUBAIGUS : 3 échecs, 2 guérisons suivies deux mois.

POUR 5 CAS CHRONIQUES : 3 échecs, 1 observation perdue, 1 observation dont le recul insuffisant ne permet pas de se prononcer.

POUR 1 CAS AIGU : 1 échec.

Enfin 1 CAS où une *vulvo-vaginite aiguë* est apparue au cours d'un traitement sulfamidé institué pour une infection rhino-pharyngée.

Suivant le TRAITEMENT APPLIQUÉ :

7 fois le sulfamide, avec : 6 échecs, 1 guérison .

7 fois la sulfone avec : 1 guérison, 1 observation perdue, 1 observation insuffisante, 4 échecs.

On nous a reproché, pour nos traitements sulfonés, de ne les avoir pas étendus sur un temps suffisamment long.

Cette observation est juste sans doute et rien ne peut lui être objecté, sinon que (la durée d'élimination de la sulfone

étant de 3 à 4 jours contre 1 jour pour le sulfamide) dans nos traitements de 4 à 7 jours nous avons une imprégnation organique de 7 à 10 jours et que, de ce fait, ces traitements se rapprochent de nos traitements sulfamidés et de ceux de quelques auteurs.

Enfin soulignons que nos traitements sont supérieurs par leur attaque à ceux généralement établis chez l'adulte car, ainsi que l'a écrit M. le Professeur NOBÉCOURT en janvier 1933 : la posologie doit être instituée suivant le rapport du poids à la taille, et si ce rapport, suivant le coefficient de PIGNET, est de 64 kgs 600 : 166 cm. = 389 pour l'homme adulte, il sera aux divers âges de l'enfant de $x : 389$.

En pratique cette posologie est donnée par les rapports suivants :

Si D est la dose instituée chez l'adulte,

de 8 mois à 5 ans : $D \times 0,3$;

de 6 ans à 10 ans : $D \times 0,4$;

de 11 ans à 12 ans : $D \times 0,5$;

de 13 ans à 14 ans : $D \times 0,6$.

Et dans ces conditions, la dose d'entretien qui, pendant la plus grande partie du traitement de l'adulte, est de 0,50, doit être chez l'enfant de 0,15 à 0,20. Reste-t-elle alors suffisante pour tenir en respect le gonocoque et peut-elle détruire les plus inaccessibles ?

L'impression que d'ailleurs nous retirerons de nos observations est que : la dose de sulfone ne doit pas être inconsidérément augmentée. Chacune de nos fillettes, soulignons-le, a présenté de la cyanose. Nous n'en connaissons ni la valeur ni l'importance, mais il n'empêche qu'elle est en elle-même un phénomène pathologique.

Les observations IV, V, VI, VII nous ont attiré un autre reproche. Nos échecs seraient dus à l'absence de traitement local associé aux doses moyennes données. Comme aucun critère de guérison n'existe chez la fillette en dehors de la cessation des pertes et surtout de la disparition bactériologique des gonocoques, nous avons cru bien faire en arrêtant le traitement une semaine environ après leur disparition dans les

sécrétions vaginales. D'ailleurs si la thérapeutique locale doit être associée à la thérapeutique *per os* pour que cette dernière soit efficace, comment arriverons-nous à dépister toutes les localisations génitales et péri-génitales, et surtout à les traiter ?

Il nous semble que si l'on accepte l'impossibilité de la médication *per os*, on accepte d'avance l'échec de la médication nouvelle.

Nous arrivons à ce dilemne : Faut-il, pour obtenir la guérison, utiliser des doses dangereuses ?

Enfin que faut-il penser de cette étrange observation XIII ? Apparition paradoxale d'une vulvo-vaginite gonococcique au cours d'un traitement sulfamidé ; cela doit-il porter un coup fatal à la médication nouvelle ? Sans nul doute, n'eût été l'expérience de FINKELSTONE dans laquelle il observe un pouvoir de pullulation microbienne sur les cultures jeunes.

Avons-nous le droit d'expliquer par cette même phrase les maladies infectieuses et les infections rencontrées au cours et après nos traitements ? (Rougeole, Obs. I ; scarlatine, Obs. XI ; phlegmon de la main, Obs. III ; maladie infectieuse aiguë, Obs. VIII, et même perlèche étendue, Obs. V).

Nous ne voulons pas l'affirmer, car ce serait souligner le double tranchant de notre arme.

Le temps, juge impartial, fera-t-il accepter ou rejeter la médication nouvelle ? Après les manifestations enthousiastes du début vient la critique journalière, franche, excessive elle-même. L'emportera le médicament qui résistera au « dur procès » de la clinique.

Mais si ce gain doit comporter des risques trop élevés, mieux vaut n'en pas profiter. Mieux vaut laisser à l'enfant sa blennorragie, maladie bénigne, que de lui retirer la parfaite perméabilité, la grande souplesse de ses organes jeunes. Pour essayer de le sauver, essayons avant tout de ne point l'accabler.

CONCLUSIONS

Le traitement par le sulfamide et la sulfone, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, nous conduit aux conclusions suivantes :

I. — Une action immédiate nous est apparue sur les « gonocoques vieilliss » des vulvo-vaginites subaiguës et chroniques.

II. — Nous n'avons observé aucune modification dans les formes aiguës.

III. — Dans l'une de nos observations, nous avons noté la brusque exagération d'un microbisme vraisemblablement latent et l'apparition paradoxale d'une vulvo-vaginite au cours d'un traitement sulfamidé.

IV. — L'action inconstante et la réapparition du gonocoque après un temps variable (8 à 40 jours) sans qu'aucun test clinique ne puisse la faire prévoir.

V. — Nous n'avons constaté, avec les doses employées, aucune modification humorale ou viscérale, aucun accident grave, mais par contre aucune action sur la défense générale de l'organisme (apparition de rougeole, scarlatine, etc., au cours ou immédiatement après le traitement).

VI. — D'après les observations publiées et les nôtres, la conduite du traitement doit être :

- a) Dose forte d'attaque impossible à fixer parce que différente suivant l'âge et le poids, mais rapidement diminuée ;
- b) Doses faibles longtemps prolongées ;
- c) Traitement mixte si la dose totale est moyenne.

VII. — Nous terminerons en soulignant l'extrême importance de la surveillance stricte de ces malades, si l'on veut éviter les accidents : aussi convient-il de n'autoriser à aucun prix la libre ingestion du médicament, sans contrôle médical.

Vu :

LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHER and DISCOMBE. — Sulphoemoglobinoemia. Its cause and Prevention with special Reference to Treatment with sulfamide, *The Lancet*, 21 août 1937.
- ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, TIFFENEAU, WOLINETZ, J. MEYER. — Chimiothérapie de la M. C. S. à méningocoque. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, oct. 1937.
- BALLENGER, ELDER and MAC DONALD. — Sulfanilamide and chemotherapy in gonococcic infections. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- BARBELLION (P.). — Valeur actuelle de la gono-réaction. *Journ. Urologie*, 2 fév. 1933.
- Qu'est-ce que le gonocoque ? *Annales des Mal. Vénér.*, avril-mai 1935, mars 1936.
- Blennorrhagies chroniques sans repaires microbiens décelables. *Paris Méd.*, 10 nov. 1937.
- Les chimiothérapies de la gonococcie. *Journ. des Praticiens*, 29 janv. 1938.
- BARBELLION (P.), BLUM, BRALEZ et LARDAT, BONNET, CATHELIN, CHAUVIN, CROUZAT, DREYFUS. — La chimiothérapie de la blennorrhagie. *La Vie Médicale*, 15 janv. 1938.
- BASTIEN (Mlle M.-G.). — Diathermie et fillos dans le traitement de la métrite blennorragique. *Thèse, Paris*, 1928.
- BLISS and LONG. — Observations on the mode of action of sulfamilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- BORST. — Death from agranulocytosis after treatment with Pron-tosil flavum. *The Lancet*, 26 June 1937.
- BRANCA et VERNE. — Histologie du vagin.
- BRULÉ, HILLEMAND, VILDE. — Trois cas de rhumatismes gonococciques traités par la para-aminophénylsulfamide. *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 déc. 1937.
- BUCY (P. C.). — Toxic optic neurites resulting from sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING et FOSTER. — Diaminosulphone in streptococcal infections. *The Lancet*, juin 1937.

- CARPENTIER (C.-M.) et R. A. BOAK (Rochester). — Temps nécessaire pour tuer les gonocoques par la chaleur à des températures de fièvre. *Cong. Int. de Pyrétothérapie*, Col. Univ., New-York, mars 1937.
- COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA. — Chemotherapy of streptococcal infections. *The Lancet*, déc. 1936.
- The mods of action of p-aminobenzenesulfonamide and prontosil in hoemolytic streptococcal infections. *The Lancet*, déc. 1936.
- COLEBROOK. — Prophylactic treatment in obstetrics by means of Prontosil and sulfamilamide. *The Lancet*, 31 July 1937.
- CREAN. — The use of prontosil in the treatment of gonorrhoea. *The Lancet*, 16 oct. 1937.
- DEES and COLSTON. — The use of sulfanilamide in gonococcic infections. *J. A. M. A.*, 29 mars 1937.
- DEES (J. E.) et COLSTON (J. A. C.). — The use of sulfanilamide in gonococcic infections. *J. A. M. A. Med. Assoc.*, mai 1937.
- DELBOS (J.). — Les vulvo-vaginites infantiles. Contribution à l'étude de leur thérapeutique par les substances œstrogènes. *Thèse, Lyon*, avril 1937.
- DISCOMBE. — Sulphoemoglobinoemia following sulphanilamide treatment. *The Lancet*, 13 mars 1937.
- DOMAGK (G.). — Ein beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 15 Feb. 1935.
- DOUBOSSARSKY (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la blennorragie. *Thèse, Paris*, 1932.
- DOUKAN. — Résultats et accidents du traitement par le para-amino-phényl-sulfamide chez 55 malades. *Presse Méd.*, 12 mars 1938.
- DRUDIN (J.). — Etude sur le traitement de la blennorragie par injections intra-veineuses de gonacrine. *Thèse, Paris*, 1926.
- DOUBOSSARSKY (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la blennorragie chez l'homme. *Concours Méd.*, 23 janv. 1938.
- DUREL. — Chimiothérapie de la gonococcie. *Presse Méd.*, 11 déc. 1937.
- FERNET, DUREL, PELLERAT, FAVRE, GATÉ, JAMBON, LACASSAGNE. — Conférence de chimiothérapie de la blennorragie. Paris, 21 mars 1938.
- FELLOUS. — La vaccinothérapie dans la blennorragie aiguë et l'anatoxine gonococcique. *Thèse, Paris*, 1927.
- FERRABOUÇ, HENRION et GOULÈNE. — Le para-amino-phényl-sulfamide dans 44 cas de blennorragie. *Soc. Méd. Hôp.*, 7 janv. 1938.

- FESSLER (A.). — Zur Diagnose und Therapie der Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum.. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 26 août 1932.
- FINKLESTONE, SAYLISS, PAINE et PATRICK. — The Bacteriostatic action of p-aminobenzenesulphonamide upon Hoemolytic streptococcic. *The Lancet*, 2 oct. 1937.
- FOURNEAU (J.) et Mme TRÉFOUEL, NITTI, BOVET. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du para-amino-phényl-sulfamide. *C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1936.
- FOURNEAU (E.). — Introduction à la chimiothérapie anti-bactérienne par les dérivés organiques du soufre. *Annales Méd.-Chir.*, mars 1938.
- FRANK. — Dermatitis from sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- FULLER. — Is p-aminobenzènesulphonamide the active agent in prontosil therapy. *The Lancet*, janv. 1937.
- P-aminobenzènesulphonamide in prontosil therapy. *The Lancet*, janv. 1937.
- GOODMAN et LÉVY. — The development of a cutaneous eruption (Toxicodermatosis). *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- GORDOWSKI (A. S.). — Etude comparative de la résorption du para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F. et de son élimination après administration par voie buccale et par voie rectale. *Thèse, Paris*, 1938.
- GUILLAUD-VALLÉE et BOUDOUIN. — La sulfamidothérapie antigonococcique (technique et précautions à prendre). *Bulletin Médical*, 22 janv. 1938.
- HAGEMAN and BLAKE. — A specific febrile reaction to sulfanilamide : drug fever. *J. A. M. A.*, 28 Aug. 1937.
- HAWKING. — Pharmacological action of sulphanilamide. *The Lancet*, oct. 1937.
- HEITZ-BOYER, NITTI et TRÉFOUEL. — Un nouveau médicament contre la blennorrhagie : le 1399. Résultats cliniques et bactériologiques. *Presse Méd.*, janv. 1938.
- HÖRST (W.). — Neue Wege in der Behandlung der Vulvovaginitis gonorrhoeica.
- JANET et DREYFUS. — Pyrétothérapie des infections gonococciques. *Cong. Int. de Pyrétothérapie*, mars 1937, Col. Univ., New-York.
- JAUSION. — Essai de traitement de la blennorrhagie par les injections intra-veineuses d'un dérivé soluble de la benzyl-amino-phényl-sulfamide. *Paris Méd.*, 11 déc. 1937.
- JENNINGS, SOUTHWELL, SANDER. — Anaemia and agranulocytosis during sulphanilamide Therapy. *The Lancet*, 16 oct. 1937.

- KEEFER and SPINK. — Gonococcal arthritis : Pathogenesis, mechanism of recovery and treatment. *J. A. M. A.*, 30 oct. 1937.
- KENDALL EMERSON, MARSHALL and CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfonamide. Absorption and excretion ; method of determination in urine and blood. *J. A. M. A.*, 20 March 1937.
- KOTTN. — Acute hemolytic anemia during treatment with sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- LARDAT (M.). — Traitement de l'urétrite blennorragique par le 1162 F. *Journ. d'Urologie*, janv. 1938.
- LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — Action curative du chlorhydrate de 4-sulfamido-2,4-diamino-benzène et de quelques dérivés similaires, dans la streptococcie expérimentale. *C. R. Ass. Biol.*, 29 juin 1935.
- La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique. *Presse Méd.*, 29 sept. 1937.
- LEVADITI, VAISMAN, GIRARD. — Chimiothérapie de l'infection gonococcique expérimentale de la souris. *Presse Méd.*, 11 déc. 1937.
- LONG (P. H.) et BLISS (E. A.). — Para-amino-benzene-sulfonamide and its derivatives. *J. A. M. A.*, janv. 1937.
- MARSHALL (E. K.), KENDALL, EMERSON, CUTTING (W. C.). — Para-amino-benzene-sulfonamide. Absorption and excretion ; method of determination in urine and blood. *J. A. M. A.*, mai 1937.
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Méningite purulente primitive à streptocoque hémolytique guérie par le para-amino-phénylsulfamide. *Presse Méd.*, sept. 1937.
- Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre. *Annales Méd.-Chir.*, mars 1938.
- MELLON (R. R.), GROSS (P.), COOPER (F. B.). — Experimental studies with sulfanilamide and with Prontosil. *J. A. M. A.*, may 1937.
- MENVILLE et ARCHINARD. — Skin eruptions in patients receiving sulfanilamide (4 cases). *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- NEWMAN and SHARLIT. — Sulfanilamide : A photo-sensitizing agent of the skin. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- NOBÉCOURT. — *Journal des Praticiens*, 28 janv. 1933.
- NOBÉCOURT et MAILLET. — La thérapeutique du nourrisson.
- PALAZZOLI (M.) et BOVET (D.). — La chimiothérapie de la blennorragie par des dérivés organiques du soufre (p-amino-phénylsulfamide) 1162 F. et le di (p-acétylaminophénylsulfone) 1339 F. *Presse Méd.*, janv. 1938.

- Les applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement de la blennorrhagie. *Annales Méd.-Chir.*, mars 1938.
- PALAZZOLI et MORVAN. — Quelques remarques sur le traitement de la blennorrhagie à l'hôpital par les lavages au permanganate de potasse. *Annales des Mal. Vénér.*, mars 1936.
- PALLOT (G.). — Les modifications vaginales au cours du cycle menstruel et les principaux états de la physiologie génitale chez la femme. *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 sept. 1934.
- PHILIPPEAU. — La vaccination locale. Essai du traitement des urétrites blennorragiques par des injections de vaccin anti-gonococcique. *Thèse Paris*, 1924.
- PINAULT (R.). — La vaccinothérapie sous-cutanée et la vaccination locale dans la blennorrhagie. *Thèse, Paris*, 1926.
- PURDIE (A. W.). — Chronic haemolytic streptococcal infection treated with p-aminobenzenesulphonamide. *The Lancet*, 3 July 1937.
- RAVINA (A.). — Indications et accidents du para-aminophénylesulfamide. *Presse Méd.*, 2 mars 1938.
- REUTER. — Use of sulfanilamide in treatment of Gonorrhea. *J. A. M. A.*, July 1937.
- ROUZEAUD (R.). — Essais de traitement de la blennorrhagie et d'infections urinaires par les sulfamides et les sulfones. *Thèse, Paris*, 1938.
- SCHONBERG. — Purpuric and scarlatiniform eruption following sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- SCHWENTKER, GELMAN et LONG. — The treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide. *J. A. M. A.*, avril 1937.
- SERVIÈRES (H.). — Contribution à l'étude des septicémies gonococciques. *Thèse, Paris*, 1938.
- TRÉFOUEL (J. et Mme J.), NITTI et BOVET. — Activité du p-aminophénylesulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 23 nov. 1935.
- Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-amino-phényl-sulfamide. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janv. 1937.
- Le mode d'action du p-amino-phényl-sulfamide et des dérivés azotiques dans les septicémies streptococciques expérimentales. *Presse Méd.*, juin 1937.
- Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Ann. Méd.-Chir.*, mars 1938.

- WEILL-HALLE, MEYER et TIFFENEAU. — Un cas de méningite C. S. à méningocoques B chez le nourrisson ; guérison après traitement par le p-aminophénysulfamide. *Presse Méd.*, 27 oct. 1937.
- WARREN (S.-L.). — Sensibilité du gonocoque à la chaleur. *Congrès Int. de Pyrétothérapie*, mars 1937.
- WEINBERG, MELLON, SHINN. — Two cases of streptococcic meningitis treated successfully with sulfahilamide and prontosil. *J. A. M. A.*, 5 June 1937.
- WENDEL. — Use of methylene blue in methemoglobinemia from sulfanilamide poisoning. *J. A. M. A.*, 9 octobre 1937.
- WILLIAMS (B.). — Prophylactic treatment in obstetric by means of prontosil and sulfanilamide. *The Lancet*, 7 August 1937.

